

A SAVSZEKRÉCIÓ-GÁTLÓ KEZELÉS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA AKUT HASNYÁLMIRIGY GYULLADÁSBAN SZENVEDŐ ILLETVE CLOPIDOREL TERÁPIÁBAN RÉSZESÜLŐ BETEGEKBEN

Ph.D. Tézis

Dr. Demcsák Alexandra

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola, Általános Orvostudományi Kar,
Szegedi Tudományegyetem, Szeged
Gyermekegyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szeged

Témavezetők:

Dr. Szabó Imre László

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola, Általános Orvostudományi Kar,
Szegedi Tudományegyetem, Szeged
Gasztroenterológiai Tanszék, I.sz. Belgyógyászati Klinika, Általános Orvostudományi Kar,
Pécsi Tudományegyetem, Pécs

Prof. Dr. Hegyi Péter

Transzlációs Medicina Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem, Pécs
Transzlációs Medicina Centrum, I.sz. Belgyógyászati Klinika, Szegedi Tudományegyetem, Szeged
Gasztroenterológiai Tanszék, I.sz. Belgyógyászati Klinika, Általános Orvostudományi Kar,
Pécsi Tudományegyetem, Pécs



Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola, Általános Orvostudományi Kar,
Szegedi Tudományegyetem, Szeged

Szeged

2021

TARTALOMJEGYZÉK

I. Tézis témájához kapcsolódó közlemények	2
II. Bevezetés	3
III. Célkitűzések	4
IV. Anyagok és módszerek	5
IV.1.) Kohorszvizsgálat	5
IV.2.) Szisztematikus irodalmi áttekintés és meta-analízis	6
V. Eredmények	7
V.1.) Kohorszvizsgálat	7
V.2.) Szisztematikus irodalmi áttekintés és meta-analízis	7
VI. Diskusszió	8
VI.1.) Savszekréció-gátló gyógyszerek hatásai akut hasnyálmirigy gyulladás kezelése során	8
VI.2.) Proton pumpa gátló kezelés kardiovaszkuláris hatásai clopidogrelt szedő betegekben	9
VII. Összegzés és új megfigyelések	11
VII.1.) Savszekréció-gátló gyógyszerek hatásai akut hasnyálmirigy gyulladás kezelése során	12
VII.2.) Proton pumpa gátló kezelés kardiovaszkuláris hatásai clopidogrelt szedő betegekben	12
VIII. Köszönetnyilvánítás	13

I. TÉZIS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

I.) Demcsák A, Soós A, Kincses L, Capunge I, Minkov G, Kovacheva-Slavova M, et al. Acid Suppression Therapy, Gastrointestinal Bleeding and Infection in Acute Pancreatitis – An International Cohort Study. *Pancreatology* (2020) 20:1323-1331. doi: 10.1016/j.pan.2020.08.009

IF: 3.629 (2019), Q1

II.) Demcsák A, Lantos T, Bálint ER, Hartmann P, Vincze Á, Bajor J, et al. PPIs Are not Responsible for Elevating Cardiovascular Risk in Patients on Clopidogrel – A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Physiol* (2018) 9:1550. doi: 10.3389/fphys.2018.01550

IF: 3.201, Q2

Tézis témájához kapcsolódó közlemények száma: 2 (2 első szerzős)

Tézis témájához kapcsolódó összesített impakt faktor: 6,83

Q1: 1, Q2: 1, Q3: -, Q4: -

Elfogadott/megjelent közlemények száma: 9 (4 első szerzős)

Elfogadott/megjelent közlemények összesített impakt faktora: 24,267

Q1: 6, Q2: 1, Q3: -, Q4: -

Összes citáció száma (Google Scholar): 52

Hirsch index: 3

<https://scholar.google.com/citations?user=W-lwh2EAAAAAJ&hl=en&citsig=AMD79oqbQIqmauGf8IvpJIBqLm2JIxsCZg>

Összes citáció száma (MTMT2): 23

Hirsch index: 1

<https://m2.mtmt.hu/gui2/?type=authors&mode=browse&sel=10064580&view=pubTable>

II. BEVEZETÉS

A savszekréció-gátlóknak (ASD-nak) kiemelten fontos a szerepük olyan betegségek kezelésében, ahol a gyomorsav az okozója, vagy a gyomorsav hozzájárul a betegség kialakulásához, megelőzve a gyomor nyálkahártya károsodását vagy gyógyítva a már létrejött elváltozásokat. Ezen gyógyszer családba tartoznak a hisztamin-2-receptor antagonisták (H₂-RA) és a proton pumpa gátlók (PPI), melyek közül napjainkban a PPI-k a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek közé tartoznak. Alkalmazásuk folyamatosan növekszik, miközben számos tanulmány rávilágít a túlzott alkalmazásukra, melyet gyakran nem követ a terápiás alkalmazás újraértékelése és befejezése, ami tartós gyógyszeresedéshez, valamint rövid- és hosszútávú mellékhatásokhoz vezethetnek.

Az akut hasnyálmirigy gyulladás (AP) a hasnyálmirigy akut gyulladásos megbetegedése, melynek előfordulása 30-100/100000 eset évente, és az egyik leggyakoribb gasztrointesztinális (GI) oka a kórházi felvételeknek. Jelenleg nincs elérhető specifikus terápiája, a tüneti és oki kezelések a szakmai irányelvek és az egészségügyi ellátók korábbi szakmai tapasztalatainak alapulnak. Annak ellenére, hogy a ASD-k rutinszerűen alkalmazottak az AP klinikai ellátása során, a jelenlegi hazai és nemzetközi irányelvek nem tartalmaznak információt az adagolásukkal kapcsolatban, és nincsenek jól megtervezett randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) vagy részletes kohorsz elemzések, melyek vizsgálnák a biztonságosságukat és hatásosságukat. Az AP korábbi ellátása során a betegek nem kaptak szájon keresztüli táplálást a kórházba való bekerülést követően. Ennek hátterében az az elmélet állt, hogy ezáltal a gyulladt hasnyálmirigy nyugalomba kerül, mivel a szájon keresztül bevitt folyadék és száraz táplálék stimulálja a hasnyálmirigy exokrin folyamatait és proteolitikus enzimek felszabadulását. Az AP-ban szenvedő betegekben, éhezés során a ASD-k potenciálisan jó terápiás szerek lehetnek azáltal, hogy védik a felső GI nyálkahártyát. A jelenlegi szakirodalomban ellentmondásos eredmények találhatók az AP-ban szenvedő betegekben történő ASD-k jótékony és káros hatásairól. Jótékony hatással bírhatnak, ha csökkentik a betegség súlyosságát vagy a halálozást, valamint károsak lehetnek, ha fokozzák a GI fertőzések előfordulását. Annak ellenére, hogy számos nemzetközi AP kohorszvizsgálat megjelent már, csak kevés adat elérhető a ASD-k alkalmazásáról, a GI vérzésről és fertőzésről.

A PPI-k a gyomornyálkahártya védelmére nem csak GI megbetegedésekben alkalmazandók, de másodlagos prevencióként olyan betegekben is használhatóak, akiknek korábban kardiovaszkuláris (CV) megbetegedése volt, és hosszantartó véralvadásgátló

kezelésre szorulnak. Az akut koronária szindróma kezelésére és a későbbiekben kialakuló CV események megelőzésére kombinációban kerülnek felírásra véralvadásgátlók (pl. aspirin és thienopyridin-ek), ezekben a betegekben szövődményként magasabb a rizikója a GI vérzés kialakulására, mely fokozott halálozást és ischaemiás következményeket okozhatnak. A GI vérzés kockázatának csökkentésére ebben a beteg populációban a PPI-k alkalmazása erősen ajánlott a nemzetközi irányelvek alapján.

A clopidogrel, egy thienopyridine származék, ami gátolja a vérlemezkék aggregációját és gyakran alkalmazott a CV események megelőzésében. Ugyanakkor a szakirodalom ellentmondásos eredményeket tartalmaz a clopidogrel és a PPI-k egyidejű alkalmazásával kapcsolatban. *In vitro* vizsgálatok olyan eredményeket mutattak, hogy a PPI-k csökkentik a clopidogrel hatását, viszont ezt számos klinikai vizsgálat követett ellentmondásos eredményekkel. Ennek hátterében az egyik lehetséges magyarázat, hogy mindkét gyógyszer a máj cytochrome P450 enzimeit által kerülnek lebontásra. Kompetitív gátlás miatt a PPI-k meg tudják akadályozni a clopidogrel aktív metabolitjának képződését, ami ezáltal csökkenti az antikoaguláns hatását és további CV szövődményekhez vezet. Annak ellenére, hogy nemzetközi irányelvek javasolják a két gyógyszer együttadását, a szakirodalomban továbbra is ellentmondásos eredmények jelennek meg. Számos tanulmányban, szisztematikus irodalmi áttekintésekben és meta-analízisben magasabb rizikót találtak a CV kimenetek irányában. Általánosságban elmondható, hogy amennyiben obszervációs vizsgálatok kerültek bevonásra, pozitív asszociációt találtak a clopidogrel és PPI terápia, valamint a magasabb CV rizikó között, viszont amikor hasonló csoportokat (propensity-matched) hasonlítottak össze, ez a különbség eltűnt.

III. CÉLKITŰZÉSEK

Célunk volt megérteni a jelenlegi hazai és nemzetközi szakmai gyakorlatot a ASD-k alkalmazásáról AP-ban szenvedő betegekben. Vizsgálni akartuk a hatásukat a betegség kimenetelére (súlyosság és halálozás), elemezni a hatásosságukat és biztonságosságukat azáltal, hogy vizsgáljuk a GI vérzés és fertőzés rizikóját egy retrospektív kohorszvizsgálattal.

Továbbá célul tűztük egy pontosan kivitelezett vizsgálat elkészítését a clopidogrel és PPI-k együttadásának potenciális CV mellékhatásairól a jelenleg elérhető közlemények szisztematikus áttekintésével és meta-analízissel.

IV. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

IV.1) Kohorszvizsgálat

Annak érdekében, hogy értékelni tudjuk a ASD-k alkalmazását AP-ban szenvedő betegekben, egy részvételi felhívást küldtünk ki az International Association of Pancreatology tagjainak 2019 januárjában. Az adatgyűjtés időtartama 2013. január-2018. december. A vizsgálatot a magyar Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Etikai és Kutatásetikai Bizottsága elfogadta (TUKÉB-22254-1/2012/EKU).

A centrumok adatot szolgáltatottak az általános demográfiai adatokról (nem, életkor, AP súlyosság, halálozás); indikálniuk kellett, hogy a beteg részesült-e ASD kezelésben (PPI vagy H2-RA) felvételtkor, hospitalizáció során és elbocsátáskor. Továbbá a centrumoknak meg kellett adniuk, hogy a betegnél tapasztalták-e GI vérzés jeleit, azonosították-e annak okát, valamint történt-e széklettenyésztés (SCT) annak eredményével. Pozitív tenyésztési eredmény esetén az adatoknak tartalmaznia kellett a kórokozót is.

Az AP diagnózist az IAP/APA evidencia-alapú irányelvei alapján határoztuk meg. A következő kritériumok közül legalább kettőnek teljesülnie kellett: klinikai (felső hasi fájdalom), laboratóriumi (szérum amiláz vagy lipáz a normál felső érték minimum háromszorosa), és/vagy képalkotó (CT, MRI, ultrahang) eltérés. Az AP súlyossága a módosított Atlanta osztályozás alapján került meghatározásra.

Minden centrumnak biztosítania kellett információt a GI vérzés jeleiről, mely lehetett pozitív rektális digitális vizsgálat, makroszkóposan látható vér a székletben, a hányadékban vagy a gyomornedvben, pozitív széklet vérteszt, és GI vérzés, mely képalkotóval igazolt. Az ERCP vizsgálatral asszociált vérzések kizárásra kerültek a vizsgálatból, hiszen a ASD-nak nincs hatása az ilyen eredetű vérzésekre. Amennyiben a GI vérzés oka nem volt meghatározható, ezek a betegek nem kerültek bevonásra a GI vérzéssel kapcsolatos analízisekbe. A GI fertőzésnek csak a laboratóriumi vizsgálatral igazolt fertőzést tekintettük, nem specifikus jelek, mint láz, hasmenés és hányás, vizsgálat nélkül nem volt elfogadott. A patogének minden vizsgált betegnél meghatározásra kerültek.

Annak érdekében, hogy azonosítsuk a különbséget a kategórikus változók között kényszert próbát végeztünk Fisher-egzakt teszttel. Statisztikailag szignifikánsnak a 0,05 alatti p értékeket tekintettük. Minden statisztikai elemzés az IBM SPSS Statistics for Windows Version 25.0 szoftverrel történt (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

IV.2.) Szisztematikus irodalmi áttekintés és meta-analízis

Az adatelemzés a „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA)”-nek megfelelően történt. Miután megfogalmaztuk a klinikai kérdésünket, a PICO formula segítségével végeztük el szakirodalmi keresésünket a PubMed (MEDLINE), az Embase és a Cochrane Central Register of Controlled Trials adatbázisokban. Humán adatokat tartalmazó közleményekre kerestünk ahol a P: clopidogrelt szedő betegeknek, az I: a PPI-val kezelt betegeknek, a C: a PPI kezelésben nem részesülőknek és az O: a CV rizikónak felelt meg. Két független vizsgáló végezte a folyóiratok címének és absztraktjának szűrését, melyek megfeleltek a fenti paramétereknek és 2016. december 30-áig kerültek publikálásra. A meta-analízisünket regisztráltuk a nemzetközi szisztematikus áttekintők regiszterében (PROSPERO adatbázis; No. CRD42017054316).

A vizsgálatok beválogatási kritériumai a következők voltak: (1) retro- vagy prospektív randomizált vagy obszervációs vizsgálat (kohorsz- és eset-kontroll tanulmányok); (2) felnőtt betegek (18 év felett); (3) betegek részesültek clopidogrel terápiában; (4) összehasonlítja a PPI kezelésben részesülő és nem részesülő betegeket; (5) a kiválasztott csoportokra az adott vizsgálat pontos betegszámot tud szolgáltatni; (6) humán vizsgálatok; (7) a vizsgálat a következő közül minimum egy következményre adatot tudott szolgáltatni: (1) „major adverse cardiac event” (MACE): kardiális és nem kardiális eredetű halálozás, nem halálos myocardialis infarktus, „target vessel failure”; (2) myocardialis infarktus (MI): myocardialis infarktus vagy új, definitív major koronarográfiás eltérés; (3) CV eredetű halálozás. Csak angol nyelvű vizsgálatok kerültek bevonásra.

Szám- illetve szöveges adatok kerültek kigyűjtésre az egyes vizsgálatokból, úgy mint a vizsgálat típusa, végpontja, vizsgálatba bevont betegek száma, PPI-t kapó és nem kapó betegek száma, azok akik kaptak clopidogrelt és további a betegcsoportra jellemző adatok.

A korábban említett végpontokra (MACE, MI és CV eredetű halálozás) kiszámítottuk a relatív kockázatot/kockázati arányt (RR) és a 95% konfidencia intervallumot (CI). Az egyes tanulmányok közti heterogenitás meghatározása az I^2 próbával történt és a Cochrane Handbook for Systematic Reviews and Interventions ajánlásának megfelelően voltak értékelve. Szignifikancia szintnek a relatív kockázat esetén a 0,05 alatti p, a heterogenitásnál a 0,10 alatti p értéket tekintettük. A publikációs torzítás megítélése a funnel plotok vizuális megtekintésével történtek. A statisztikai elemzéseket a Review Manager (RevMan), Version 5.3 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) szoftverrel végeztük.

V. EREDMÉNYEK

V.1.) Kohorszvizsgálat

Retrospektíven 17.422 felnőtt, AP-ban szenvedő beteg adatát tudtuk összegyűjteni 59 centrumból. Felvételnél 23,3%-uk részesült ASD kezelésben, 88,3% PPI-val, 11,3% H2-RA-val és 0,4% mindkét típusú kezeléssel érkezett. A kórházi bennfekvés során a betegek 86,6%-a kapott ASD-t, melyből 81,8% PPI, 15,4% kizárólag H2-RA és 2,7% mindkét típusú gyógyszer adásában részesült. Elbocsátáskor az összes beteg 57,6%-a távozott ASD-val (92,6% PPI, 7,3% H2-RA és 0,1% mindkét gyógyszer).

Az adatok elemzése alapján a ASD kezelés súlyosabb AP-sal asszociálódott, és a halálozás szignifikánsan magasabbnak bizonyult azokban a betegekben, akik részesültek ilyen kezelésben. A beválogatott betegek közül 817 esetben észlelték GI vérzést, mely betegek körében szignifikánsan több középsúlyos és súlyos AP-os beteg tartozott, és a halálozás szignifikánsan magasabb volt a vérzéstől nem szenvedő betegekhez képest. Szignifikánsan több beteg szenvedett GI vérzésben a ASD-t szedők körében. Azoknál a betegeknél, akiknél a bennfekvés alatt SCT-t végeztek, szintén szignifikánsan gyakrabban fordult elő enyhénél súlyosabb AP, valamint gyakrabban fordult elő halálozás. Összesen 1.102 betegnél történt SCT, melynek 28,4%-a adott pozitív eredményt. A leggyakoribb GI fertőzést okozó kórokozók a *Clostridium difficile* és a *Klebsiella* nemzetség tagjai voltak. Azoknál a betegeknél, akiknél GI fertőzés igazolódott, gyakoribb volt a súlyosabb AP és a halálozás, valamint vizsgálva a GI vérzés és fertőzés kapcsolatát, vérzés gyakrabban fordult elő olyan betegekben, akiknek igazolt fertőzése is volt. Továbbá a ASD kezelés nem asszociálódott magasabb GI fertőzések kockázatával.

V.2.) Szisztematikus irodalmi áttekintés és meta-analízis

A meta-analízisbe összesen 27 tanulmány került beválogatásra, melyből 23 hordozott információt a MACE, tíz a CV halálozás és 14 a MI kimenetekre. Ezek közül 17 vizsgálat volt obszervációs vizsgálat (16 kohorsz-, és egy eset-kontroll tanulmány), valamint tíz RCT került bevonásra. Mivel négy közleményben az általunk vizsgált betegcsoportok nem voltak randomizálva, hanem post hoc analízist végeztek a szerzők, ezért ezeket az obszervációs vizsgálatok közé soroltuk. A beválogatott cikkek 2009 és 2016 között jelentek meg.

Összesen 156.823 beteg adata került feldolgozásra, melyből 63.756 részesült PPI és clopidogrel, 99.910 pedig kizárólag clopidogrel kezelésben. A MACE kockázatának

meghatározása 127.695 beteg, a MI-é 82.330 és a CV eredetű halálozása pedig 53.905 beteg adataiból történt.

Adatelemzésünk alapján elmondható, hogy a MACE rizikója szignifikánsan magasabb volt a PPI-t is kapó betegek körében ($RR=1,22$, 95% $CI=1,06-1,39$, $p=0,004$), számottevő heterogenitás mellett ($I^2=90\%$, $p<0,001$). Ellenben amikor külön elemeztük a RCT vizsgálatokat, akkor szignifikáns eltérést csak a nem RCT-ok körében találtunk (obszervációs vizsgálatok: $RR=1,26$, 95% $CI=1,09-1,46$, $p=0,002$, $I^2=93\%$, $p<0,001$; RCT: $RR=0,99$, 95% $CI=0,76-1,28$; $I^2=0\%$, $p=0,93$). A heterogenitás továbbra is számottevő maradt az obszervációs vizsgálatok körében, viszont ez a RCT-oknál nem tűnt relevánsnak. Nem találtunk szignifikáns eltérést a CV eredetű halálozásban a PPI terápiában részesülő és nem részesülő betegek között ($RR=1,21$, 95% $CI=0,97-1,50$, $p=0,09$). Az eredmények lényeges heterogenitást mutattak az egyes tanulmányok között ($I^2=67\%$, $p=0,001$). A MI kockázata szignifikánsan magasabb volt a PPI kezelésben is részesülőknél ($RR=1,43$, 95% $CI=1,24-1,66$, $p<0,001$), és az eredmények ennél a végpontnál is lényeges heterogenitást mutattak az egyes vizsgálatok között ($I^2=66\%$, $p<0,001$).

VI. DISZKUSSZIÓ

VI.1.) Savszekréció-gátló gyógyszerek hatásai akut hasnyálmirigy gyulladás kezelése során

A ASD-k széleskörben alkalmazottak a klinikai gyakorlatban, nem kizárólag a GI traktust érintő, de például CV eredetű megbetegedésekben is. A PPI-k az egyik leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak, melynek használata évről évre nő. Annak ellenére, hogy számos betegségben jól kidolgozott indikációs területe van a ASD kezelésnek, számos tanulmány mégis a túlzott használatukról számol be. A kohorszvizsgálatunk során is bebizonyosodott a ASD-k széleskörű alkalmazása világszerte, melyet kifejezetten az AP-ban szenvedők körében vizsgáltunk. A ASD kezelésben részesülők száma a kórházi bennfekvés során 3,7-szeresére emelkedett, majdnem az összes beteg részesült valamilyen gyógyszeres kezelésben, és több mint 50%-uk távozott ASD felírásával, ami több mint kétszerese a felvételtől adatoknak.

A szisztémás gyulladásos válaszreakció gyakori szövődménye az AP-nak, ami a gyulladásos markerek megnövekedett szintjéhez és szervi károsodáshoz vezet. Súlyos AP-ban szenvedő betegek, főleg, akik intenzív terápiás ellátásra vagy gépi lélegeztetésre szorulnak, hajlamosabbak stresszhez kapcsolódó akut nyomornyálkahártya elváltozások kialakulására, mely léziók megnyilvánulhatnak az egyszerű gastritistól akár az erózióig, fekélyképződésig

illetve vérzésig. Az AP-ban szenvedő betegek több mint felében kialakulnak felső GI fekélyek, mely pozitív korrelációt mutat a hasnyálmirigy gyulladás súlyosságával. A gyomorsav túlzott szekréciója kiemelt kóroki szereppel bír a stresszhez kapcsolódó akut gyomornyálkahártya léziók kialakulásában. Ebből kifolyólag, ezekben az esetekben indikált lehet profilaktikus célból a ASD kezelés elindítása AP-ban szenvedő betegekben, mely csökkentheti a GI vérzés kialakulásának kockázatát. Adataink alapján elmondható, hogy nem csak a súlyos, de a közép súlyos esetekben is szignifikánsan több beteg részesült ASD kezelésben. A GI vérzés előfordulása pedig magasabb megbetegedéssel és halálozással asszociálódott, mely megnöveli a kórházban töltött napok számát és nagyobb anyagi terhet jelent. Vizsgálva a GI vérzés asszociációját a ASD kezeléssel, azt találtuk, hogy gyakrabban fordult elő a terápiában részesülő betegek körében.

A ASD-t jól tolerálható és igen hatásos gyógyszereknek tartják, mely mellett csak ritkán és enyhe mellékhatások alakulnak, amennyiben rövidtávon alkalmazzák őket. Viszont abban az esetben, ha sürgősen, hosszantartóan alkalmazzák őket, az számos szövődményhez vezethet. Ilyen szövődmények közé tartoznak a GI fertőzések, mely a gyomorsav szekréció csökkentésével és a megváltozott mikrobiom miatt tud létrejönni. Kiemelendő a *Clostridium difficile* fertőzés, mely erős asszociációt mutat a ASD kezeléssel. Adataink azt mutatták, hogy az AP-ban szenvedő betegek körében a ASD szedése nem növelte a GI fertőzések előfordulását. Annak ellenére, hogy viszonylag alacsony számban történt SCT a beválogatott betegek körében, a tesztelték 30%-nak volt GI fertőzése. A leggyakoribb patogénnek a *Clostridium difficile* bizonyult (60%). A GI fertőzés súlyosabb AP-sal, gyakrabban előforduló GI vérzéssel és rosszabb halálozási aránnyal asszociálódott, melyek mind növelik a kórházban eltöltött időt és az ellátás költségeit.

VI.2.) Proton pumpa gátló kezelés kardiovaszkuláris hatásai clopidogrelt szedő betegekben

A clopidogrel és a PPI kezelés közötti interakció lehetősége 2006-ban került előtérbe egy obszervációs vizsgálatot követően, mely azt találta, hogy a PPI kezelésben is részesülő betegek körében a clopidogrel vérlemezkékre kifejtett hatása eltűnt. A clopidogrel egy thienopyridine származék, mely gátolja a vérlemezkék aggregációját. Mivel a clopidogrel egy ún. „prodrug”, biotranszformációjához egy kétlépéses oxidációs folyamatra van szükség, mely a májban, elsősorban a cytochrome P450 izoenzimek által történik. Az aktív metabolit irreverzibilisen gátolja a vérlemezkék adenosin difoszfát P2Y₁₂ receptorát, ami ezáltal gátolja a vérlemezkék aggregációját. Minden PPI főleg a máj CYP2C19 és CYP3A4 enzimek által

kerülnek lebontásra. A két gyógyszer közötti interakció főleg azon alapul, hogy mind a clopidogrel, mind a PPI-k ugyan különböző mértékben, de ugyanazokkal a cytochrome P450 enzimek által kerülnek lebontásra. A PPI-k képesek kompetitíven gátolni a clopidogrel átalakulását az aktív metabolitjává, ami ahhoz vezet, hogy csökken a véráramban található aktív gyógyszer koncentrációja.

A clopidogrel és a PPI-k közötti interakcióról rendelkezésre adatok továbbra sem tisztázottak annak ellenére, hogy számos *in vitro* és *in vivo* tanulmány létezik már a témában. Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a clopidogrel hatásossága csökkent amennyiben együtt alkalmazták PPI-kal, így növelve a CV események rizikóját. Számos lehetséges oki faktor állhat ennek a jelenségnek a hátterében, melyek egyike a közös biotranszformációs útvonal, vagy az abban résztvevő enzimek lehetséges genetikai polimorfizmusa. Több tanulmány, főleg obszervációs vizsgálat eredményei egyeznek az *in vitro* vizsgálatokéval, mely emelkedett CV szövődményeket mutat clopidogrelt és PPI-t is szedő betegekben. Jelentős ellentmondást mutat ezzel számos más klinikai vizsgálat, melyek arról számolnak be, hogy nincsen emelkedés a CV szövődmények előfordulásában.

A nemzetközi irányelvek alapján PPI-k adása javasolt azoknak a betegeknek, akik véralvadásgátló kezelésre szorulnak, és a kórtörténetükben szerepel felső GI vérzés, vagy több rizikófaktoruk is van a GI vérzésre. A clopidogrellel egyidőben alkalmazott PPI kezelés általi GI vérzés rizikó csökkentése felülmúlja a gyógyszerinterakció lehetőségét, mely csökkentené a CV hatásosságot.

A meta-analízisben célunk volt ezekre az ellentmondásokra koncentrálni. Az összesített adatainkból az látszik, hogy a MACE és a MI szövődmények is szignifikánsan magasabbak a PPI és clopidogrelt szedő betegpopulációban, mely konzisztens a korábbi obszervációs vizsgálatok eredményeivel. Ugyanakkor, amennyiben csökkentettük a heterogenitás mértékét alcsoportok létrehozásával, például a vizsgálat típusa alapján, a korábban talált emelkedett kockázat és a heterogenitás eltűnt. Ezek az eredmények egybehangzóak korábbi meta-analízisekkel, melyekben azt írták le, hogy CV kockázatemelkedés van az obszervációs vizsgálatok adatai alapján, viszont nem volt különbség a két csoport között a RCT-ok alapján. A meta-analízis eredményeinek áttekintése, a heterogenitás és a publikációs torzítás mind az obszervációs vizsgálatok alacsony minőségére mutatnak, melyek eredménye ellentétes a RCT-okéval. Ezek is bizonyítják, hogy a RCT-ok vizsgálatok eredményét kell előtérbe helyezni, melyek azt mutatják, hogy nincs rizikóemelkedés a PPI-k miatt.

VII. ÖSSZEGZÉS ÉS ÚJ MEGFIGYELÉSEK

A tézisemben két vizsgálatot mutattam be, mely a ASD-k biztonságosságával és hatásosságával foglalkozik két különböző betegcsoportban; mindkét tanulmány a ASD-kat vizsgálja, melyeket primer vagy szekunder prevencióként alkalmaznak AP-ban és CV betegségben szenvedőkben.

Egyik célunk volt vizsgálni a ASD-k jelenlegi helyzetét AP-os betegekben, melyet nagy betegpopulációban tudtunk bemutatni elsőként az irodalomban. Az adatok rámutatnak a világszerte megjelenő, sürgősségi ASD kezelésre hasnyálmirigy gyulladásal küzdőkben. Bemutattuk az asszociációjukat súlyosabb betegség kimenetellel és magasabb mortalitással. A kohorszvizsgálat az elsők között mutatja be a nem sebészeti beavatkozáshoz, vagy ERCP vizsgálathoz kapcsolódó GI vérzéses adatokat AP-os betegpopulációban. Továbbá eredményeink alapján a ASD kezelés nem fokozta a GI fertőzés előfordulását AP-ban. Figyelembe véve az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság ajánlását, amennyiben helyesen indított a ASD terápia, a kezelés hordozta előny magasabbnak bizonyul, viszont ha nincs indikációja, akkor a rizikók kerülnek előtérbe. Emiatt a ASD kezelés rutinszerűen nem javasolt AP-ban szenvedő betegekben, amennyiben nincs más indikáció a kezelés megkezdésére. A hosszútávú komplikációk elkerülhetőek a jelenlegi klinikai gyakorlat újraértékelésével, ajánlások bevezetésével a jelenlegi szakmai irányelvekbe, valamint a betegeknek és a háziorvosoknak részletes terápiás terv adásával, hogyan tudják fokozatosan leépíteni vagy elhagyni a ASD-t.

Továbbá célul tűztük ki azoknak a lehetséges mellékhatásoknak a vizsgálatát, melyeket a clopidogrel és PPI-k együttes adása hordozhat magában azáltal, hogy áttekintettük a jelenleg elérhető szakirodalmat, valamint meta-analízist készítettünk. Eredményeink alapján nincs definitív asszociáció a CV kockázatemelkedés és a PPI-k között clopidogrel terápiában részesülő betegekben a RCT-ok adatai alapján, valamint nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy lenne hatásuk a halálozásra. Tehát a korábbi FDA ajánlás, mely meghatározott ajánlott és nem ajánlott gyógyszerkombinációkat nem tűnik relevánsnak néhány korábbi és a mi, ezen összefoglaló vizsgálatunk alapján. Mivel a PPI-nak köszönhető rizikócsökkenés egyértelműen felülmúlja a lehetséges CV kockázatot olyan betegekben, akiknek magas a rizikója GI vérzésre, a clopidogrel és PPI-k kombinációja javasolt az ilyen betegpopulációban.

ÚJ MEGFIGYELÉSEK

VII.1.) Savszekréció-gátló gyógyszerek hatásai akut hasnyálmirigy gyulladás kezelése során

1. A betegek jelentős hányada részesült ASD kezelésben AP miatti kórházi ellátás során. Az elsők között mutattuk be a kifejezett ASD használatot ebben a betegcsoportban.
2. A ASD kezelés súlyosabb AP-sal és magasabb halálozással mutatott asszociációt. Az idősebb életkor és az enyhénél súlyosabb AP fokozta a ASD kezelés megkezdésének lehetőségét.
3. Adataink azt mutatták, hogy az AP-ban szenvedő betegek csak alacsony hányadában alakul ki GI vérzés, mely összefüggést mutatott a súlyosabb AP és rosszabb halálozási aránnyal. A ASD kezelés szintén asszociációt mutatott a magasabb GI vérzés előfordulásával. Az AP súlyossága háromszoros, a GI fertőzés pedig 2,8-szoros lehetőséget hordozott magával a GI vérzés kialakulására.
4. A ASD-k adása nem befolyásolta a GI fertőzés kockázatát. A leggyakrabban előforduló kórokozó a *Clostridium difficile* volt.
5. Az eredményeink alapján a ASD-k rutinszerű alkalmazása nem ajánlott AP-ban szenvedő betegekben, amennyiben annak nincs más indikációja.

VII.2.) Proton pumpa gátló kezelés kardiovaszkuláris hatásai clopidogrelt szedő betegekben

1. A meta-analízis eredményei alapján nincs definitív evidencia arra, hogy a CV rizikó emelkedne PPI-k adása miatt clopidogrel terápiában is részesülő betegekben.
2. Nincs egyértelmű bizonyíték a halálozásra kifejtett hatásukra.
3. A bevont vizsgálatok heterogenitása és lehetséges torzításai okozta rizikó rámutat az obszervációs vizsgálatok alacsony minőségére, melyekkel ellentétes eredményt mutatnak a RCT-ok. Ezek mind azt bizonyítják, hogy a RCT-ok eredményeit kell előtérbe helyeznünk, melyek nem mutatnak PPI okozta CV rizikóemelkedést.
4. Mivel a PPI-nak köszönhető rizikócsökkenés egyértelműen felülmúlja a lehetséges CV kockázatot olyan betegekben, akiknek magas a rizikója GI vérzésre, a clopidogrel és PPI-k kombinációja javasolt az ilyen betegeknek.

VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném hálámat kifejezni témavezetőimnek, **Dr. Szabó Imre Lászlónak** és **Prof. Dr. Hegyi Péternek**, akik értékes tanácsaikkal, biztatásukkal és szakmai tudásukkal vezettek a PhD éveim során, nélkülük a tudományos munkám és jelen tézis nem készülhetett volna el.

Továbbá köszönetemet szeretném nyilvánítani **Prof. Dr. Sahin-Tóth Miklósnak**, aki mentorált az Egyesült Államokban végzett kutatási munkám során, és páratlan lehetőséget nyújtott azzal, hogy csatlakozhattam a laboratóriumához, valamint megismerttetett az akut hasnyálmirigy gyulladásal kapcsolatos alapkutatási ismeretekkel. Köszönetem szeretném kifejezni **Dr. Geisz Andreának**, aki vezetett, tanított az elmúlt évek során, nagyszerű példát mutatva hogyan lehet fiatal kutatóként értékes, tudományos munkát végezni, és barátomként folyamatosan biztosított támogatásáról is.

A tudományos munkám nem jöhetett volna létre a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG) és a pécsi Transzlációs Medicina Intézet (Pécsi Tudományegyetem) munkatársai nélkül, külön köszönöm **Dr. Szentesi Andrea** és **Dr. Farkas Nelli** támogatását. Hálás vagyok **Dr. Párniczky Andrea** és **Dr. Mosztbacher Dóra** segítségéért, akik a gyermekkori hasnyálmirigy gyulladásal kapcsolatos klinikai vizsgálatokban mindig segítségemre voltak.

Külön köszönöm **Dr. Bereczki Csaba** Tanár Úr (Gyermekegyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Szeged) segítségét és támogatását, aki lehetővé tette számomra, hogy a rezidensi munkám mellett kutatási munkát is végezhessek.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném őszinte hálámat kifejezni **szüleimnek** és **testvéremnek**, akik mindig bátorítottak, nélkülük nem tartanék ott, ahol jelenleg vagyok az életemben. Köszönöm kedves **barátaimnak**, hogy mindig feltétel nélkül mellettem álltak és támogattak életem ezen szakaszában.